

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-501698

第1部門第1区分

(43)公表日 平成7年(1995)2月23日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 12 P 21/08  
C 07 K 7/06  
14/705  
C 12 N 15/09

識別記号 庁内整理番号  
9161-4B  
8318-4H  
8318-4H

F I

9050-4B C 12 N 15/00 A  
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-510218  
(86) (22)出願日 平成4年(1992)11月25日  
(85)翻訳文提出日 平成6年(1994)5月30日  
(86)国際出願番号 PCT/US92/10140  
(87)国際公開番号 WO93/11162  
(87)国際公開日 平成5年(1993)6月10日  
(31)優先権主張番号 801, 798  
(32)優先日 1991年11月29日  
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 プロテイン デザイン ラブス, インコ  
ポレイティド  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94043,  
マウンテン ビュー, ガルシア アベニュー  
2375  
(72)発明者 ツォー, ジェイ, ユン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94025,  
メンロパーク, #16, オーク グローブ  
アベニュー 445  
(74)代理人 弁理士 石田 敏 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 二価特異性ヘテロ二量体

(57)【要約】

ロイシンジッパーにより形成される二価特異性抗体の製造及び利用方法を提供する。ヘテロ二量体を優先的に形成せしめることのできるロイシンジッパーはそれぞれ別々の結合特異性を含んで成るエピトープ結合性成分に連結されている。二価特異性抗体はロイシンジッパーの対合的会合により形成され、2つの異なるエピトープ結合性成分を連結せしめるヘテロ二量体を形成する。ヘテロ二量化は、二価特異性抗体を形成する2つのロイシンジッパー領域の相互作用により起こる。かかる二価特異性抗体はジスルフィド結合の如きの分子間化学結合によって更に安定となりうる。モノマーサブユニット間のかかる分子間結合の形成の後、ロイシンジッパーは除去又は残してよい。これらの方法により生成される二価特異性抗体は実質的に純粋であり、そして高収率で大量スケールで生産されうる。他方、二価特異性ヘテロ二量体はエピトープ結合性成分ではない巨大分子物質にエピトープ結合性成分を連結することにより形成されうる。

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

|   |    |  |
|---|----|--|
| (51) International Patent Classification 5 :<br><b>C07K 15/28, C12P 21/06<br/>C07H 15/00, A01N 43/04</b>  | A1 | (11) International Publication Number: <b>WO 93/11162</b><br>(43) International Publication Date: <b>10 June 1993 (10.06.93)</b>   |
| (21) International Application Number: <b>PCT/US92/10140</b>  |    | (74) Agents: DUNN, Tracy, J. et al.; Townsend and Townsend,<br>One Market Plaza, 20th Fl. Steuart Tower, San Francisco, CA 94105 (US).   |
| (22) International Filing Date: <b>25 November 1992 (25.11.92)</b>  |    |  |
| (30) Priority data:<br><b>07/801,798 29 November 1991 (29.11.91) US</b>   |    | (81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS,<br>DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG,<br>MN, MW, NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE, European patent<br>(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT,<br>LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,<br>CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG). |
| (71) Applicant: PROTEIN DESIGN LABS, INC. [US/US];<br>2375 Garcia Avenue, Mountain View, CA 94043 (US).   |    |  |
| (72) Inventors: TSO, J., Yun ; 445 Oak Grove Avenue, #16,<br>Menlo Park, CA 94025 (US). KOSTELNY, Sheri, A. ;<br>310 Chiquita Avenue, Mountain View, CA 94041 (US).<br>COLE, Michael, S. ; 990 College Avenue, Palo Alto, CA<br>94306 (US). |    | Published<br><i>With international search report.</i>  |

(54) Title: BISPECIFIC ANTIBODY HETERODIMERS

(57) Abstract

Methods for producing and using bispecific antibodies formed by leucine zippers are provided. Leucine zippers capable of preferentially forming heterodimers are respectively linked to epitope binding components comprising different binding specificities. Bispecific antibodies are formed by pairwise association of the leucine zippers, forming a heterodimer which links the two distinct epitope binding components. Heterodimerization can occur by interaction of the two leucine zipper regions, forming a bispecific antibody. Such a bispecific antibody may be further stabilized by the formation of intermolecular chemical bonds, such as disulfide bonds, between the two monomeric subunits. Subsequent to the formation of such intermolecular bonds between the monomeric subunits, the leucine zippers may be removed or retained. Bispecific antibodies produced by these methods are substantially pure and may be produced in high yields and on a large scale. Alternatively, bifunctional heterodimers may be formed by linking an epitope binding component to a macromolecular species that is not an epitope binding component.